

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß schwerer, durch Unterdruck erzeugter Hypoxie auf die Blutbildung

Walter Buzello

1965

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut
der Universität Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. W. Rotter

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß schwerer,
durch Unterdruck erzeugter Hypoxie auf die Blutbildung

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
W a l t e r B u z e l l o
aus Völklingen/Saar

Frankfurt am Main 1964

Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent : Professor Dr. W. Rotter

Korreferent : Professor Dr. H. Martin

Mündliche Prüfung : 22. Februar 1965

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Fragestellung	4
Material und Methodik	5
Ergebnisse	9
Klinische Beobachtungen	9
Versuchsreihen 1 und 2: Hämatologische Befunde	10
Histologische Befunde	15
Versuchsreihe 3: Hämatologische Befunde	16
Histologische Befunde	18
Besprechung der Befunde	19
Zusammenfassung	25
Literatur	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546413_0089

Der Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Blutbildung ist seit Jahrzehnten Gegenstand klinischer und experimenteller Untersuchungen. Diese wurden an Tieren vorgenommen, die entweder in der Unterdruckkammer gehalten oder einem Aderlaß unterzogen worden waren (LUFT; ERSLEV; SAATHOFF; BINET u. Mitarb.), und an Menschen, die sich in großen Höhen aufhielten (LUFT; HARTMANN; KRUPSKY und ALMASY; REYNAFARJE u. Mitarb.; HERRLIGKOFFER; WINTERHALTER; PFISTERER; TALBOTT) oder an einer Krankheit litten, die sie in einen chronischen Sauerstoffmangelzustand versetzte, wie es beim Morbus caeruleus, bei starken Blutverlusten und ausgeprägter Hämolyse der Fall ist (RATTO u. Mitarb.; MARX).

In allen diesen Fällen besteht das pathogenetische Prinzip in einer schweren allgemeinen Hypoxämie, auf die der Organismus mit einer Aktivierung der Erythropoese und einer symptomatischen Polyglobulie antwortet.

Während die Ergebnisse dieser Untersuchungen den Schluß nahelegen, daß das blutbildende Gewebe auf einen Sauerstoffmangel nicht wie alle anderen Gewebe mit einer Schädigung, sondern mit einer Funktionssteigerung reagiert, erschien in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten (SCHLAGETTER und ZIMMERMANN; BERNARDELLI; HÜBNER und ZIMMERMANN 1959, 1960), die die Möglichkeit einer hypoxischen Knochenmarksschädigung bewiesen, nachdem Befunde von BALDWIN und TYLER aus dem Jahre 1934 bereits in diesem Sinne ausgelegt werden könnten. Schließlich haben HÜBNER und ZIMMERMANN durch temporäre Ischämie der hinteren Extremitäten bei Kaninchen eine Anämie erzeugt, die vom Ausmaß des Sauerstoffmangels abhängig war. Durch Kompression der distalen Bauchaorta bzw. durch Abklemmung der Aa. iliacae verursachten sie eine temporäre Ischämie der hinteren Kaninchenextremitäten. Dabei beobachteten sie eine dem Ausmaß der temporären Ischämie parallel gehende Knochenmarksschädigung in den hinteren Extremitäten, wie sie auch schon von SCHLAGETTER und ZIMMERMANN nachgewiesen wurde.

Obwohl in der vorderen Körperhälfte, die dem Sauerstoffmangel nicht ausgesetzt war, eine erythroblastische Knochenmarkshyperplasie bestand, entwickelte sich bei den Tieren in Abhängigkeit von der Stärke des Sauerstoffmangels eine Anämie. Das gleiche Ergebnis erzielten HÜBNER und ZIMMERMANN bei Kaninchen durch eine chronische Minderdurchblutung der hinteren Körperhälfte, die sie durch eine experimentelle Stenose der distalen Bauchaorta erreichten.

Das Knochenmark scheint also auf die verschiedenen Formen des Sauerstoffmangels unterschiedlich zu reagieren: auf eine hypoxämische Hypoxydose mit einer Funktionssteigerung, die zu einer Polyglobulieführt, auf eine ischämische Hypoxydose dagegen mit einer Knochenmarksschädigung und bei genügend starker Schädigung mit einer Anämie. Unter Berücksichtigung der bekannten Tatsache, daß eine ischämische Hypoxydose eine wesentlich stärkere Gewebeschädigung bewirkt als eine hypoxämische, liegt der Schluß nahe, daß die unterschiedliche Reaktion des Knochenmarkes auf verschiedene Arten der Hypoxydose nur eine scheinbare ist, indem die Gewebeschädigung weniger von der Qualität des Sauerstoffmangels als von dessen Ausmaß abhängt.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob auch eine hypoxämische Hypoxydose eine Knochenmarksschädigung und als deren unmittelbare Folge eine Anämie auszulösen vermag.

M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

Die Untersuchungen wurden an 25 Kaninchen verschiedener Rassen und beiderlei Geschlechts zu allen Jahreszeiten in drei verschiedenen Versuchsreihen durchgeführt.

Zur Erzeugung des Sauerstoffmangels dienten zwei Unterdruckkammern*, an die je eine Vakuumpumpe angeschlossen war. Zwei an die Manometer angeschlossene Relais hielten bei einer Frischluftzufuhr von 10 l/Min. den Unterdruck konstant. Die den verschiedenen Höhenbereichen entsprechenden absoluten Druckwerte in mm Hg sind aus Tabelle I zu ersehen. Sie wurden nach dem jeweiligen Barometerstand korrigiert. Von einer Analyse der Luft in den Unterdruckkammern wurde abgesehen, da einerseits bei einer Frischluftzufuhr von 10 l/Min. der gesamte Kammerinhalt innerhalb weniger Minuten ausgetauscht wurde und andererseits nach den Untersuchungen HERRLIGKOFFERS sich die Zusammensetzung der Luft bis in 15 000 m Höhe nicht ändert. Bis in diese Höhe besteht die Luft zu 21 % aus Sauerstoff, zu 78 % aus Stickstoff, zu 0,05 % aus Kohlendioxyd und zu 0,95 % aus Edelgasen.

Die Tiere wurden je nach Versuchsreihe und Reaktionsweise einmal wöchentlich bis einmal täglich hämatologisch kontrolliert. Das periphere Blut wurde kleinen Ohrvenen entnommen. Untersucht wurden der Hämoglobingehalt nach SAHLI (Doppelbestimmung), der Hämatokrit nach VAN ALLEN, die Erythrocytenzahl, die Leucocytenzahl und ihre prozentuale Zusammensetzung sowie die Reticulocyten (quantitativ und qualitativ nach HEILMEYER). Zur Zählung der Erythrocyten diente die BÜRKER-Kammer.

Zur Prüfung der Frage einer gesteigerten Hämolyse wurde bei vier Tieren der dritten Versuchsreihe einmal das Serumbilirubin bestimmt und mit den Resultaten von zwei unbehandelten Tieren verglichen. Die dazu erforderliche Entnahme von 4 ml Blut machte sich alsbald im Blutstatus bemerkbar, weshalb auf weitere Blutentnahmen ähnlichen Ausmaßes verzichtet werden mußte.

Zur Gewinnung des Knochenmarkes wurden die Epiphysen der Röhrenknochen ein- bis zweimal wöchentlich mit der KLIMA-ROSEGGER-Nadel punktiert. Jede Punktionsstelle wurde möglichst nur einmal beansprucht. Ein Vergleich der

*) Hersteller: Firma W. Vogel, Gießen, Marburgerstraße 81

verschiedenen Markregionen ist berechtigt, da Kontrollversuche in Femur, Tibia und Humerus bei Kaninchen eine übereinstimmende Zusammensetzung des Markes ergaben (HÜBNER und ZIMMERMANN 1960). Die Markausstriche wurden nach PAPPENHEIM gefärbt und im Hämomyelogramm nach BOCK (unter Berücksichtigung des WEICKERSchen Erythropoese-schemas etwas modifiziert) quantitativ ausgewertet. Die bei den Punktionen gewonnenen Knochenmarksbröckel wurden zur histologischen Untersuchung in 4 %igem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin sowie nachGIEMSA gefärbt.

Die Fütterung der Tiere aller Versuchsreihen erfolgte während der gesamten Versuchsdauer mit einem vollwertigen Trockenfutter* unter Zugabe von Wasser, trockenem Brot und, je nach Jahreszeit, Rüben oder Gemüse. Das Gewicht der Tiere wurde vor und während der gesamten Versuchszeit laufend registriert.

1. Versuchsreihe

Die erste Versuchsreihe sollte klären, ob es möglich ist, das Knochenmark in der Weise zu schädigen, daß man nach einer Akklimatisation den Sauerstoffmangel derart verschärft und zeitlich so lange ausdehnt, daß das Reizoptimum überschritten wird und sich eine Knochenmarksschädigung entwickelt. Dazu wurden sechs Tiere von anfangs 6 000 m innerhalb von drei bis fünf Tagen auf die künftige Dauerhöhe von 8 000 m bis zeitweise 9 000 m gebracht. Zur Fütterung wurden die Tiere täglich eine halbe bis eine Stunde aus der Unterdruckkammer genommen. Es gelang, drei Tiere sieben bis acht Wochen und eines drei Wochen lang im Versuch zu halten. Die beiden anderen verendeten innerhalb der ersten sechs Tage; sie wurden zur hämatologischen Auswertung nicht herangezogen.

*) Altromin^R K: 20,00 % Rohprotein 4,40 % Fett
12, 65% Rohfaser 7,48 % Asche
48,02 % N-freie Extraktstoffe

2. Versuchsreihe

Das Ziel der zweiten Versuchsreihe war es, die Akklimationisation von Anfang an zu unterbinden, indem mit einer Ausgangshöhe von 7 500 m ein Bereich gewählt wurde, der knapp über einem offenbar in dieser Größenordnung liegenden kritischen Schwellenwert (HERRLIGKOFFER), aber auch eben noch unterhalb der Zone liegen sollte, in der die Tiere mit Sicherheit innerhalb weniger Stunden verenden. Es zeigte sich, daß dieser Spielraum sehr gering ist und ihm eine große individuelle Schwankungsbreite in der Toleranz der Versuchstiere gegenübersteht, so daß es kaum möglich ist, ihn für jedes einzelne Tier zu ermitteln. Entsprechend groß waren die Verluste der ersten zwei bis vier Versuchstage; von den zehn Tieren verendeten nicht weniger als acht in jener Phase des Experiments. Wenn die beiden anderen Tiere drei und acht Wochen lang im Versuch gehalten werden konnten, so war dies nur auf Grund einer Akklimationisation möglich. Die hämatologischen Befunde glichen bei diesen Tieren denen der ersten Versuchsreihe weitgehend. Aus diesem Grunde werden die Ergebnisse der Reihen 1 und 2 gemeinsam dargestellt.

3. Versuchsreihe

Die Kaninchen der dritten Versuchsreihe wurden nicht dauernd auf großer Höhe gehalten, sondern lediglich über drei bis sechs Wochen ein- bis achtmal täglich unter ständiger Beobachtung bis zur Grenze der Verträglichkeit auf exzessive Höhen gebracht. Über die Zahl der täglichen Versuche und über die Versuchshöhen gibt die Tabelle II Auskunft.

Tabelle II.

Die Tabelle gibt an, wie oft die einzelnen Tiere täglich auf eine bestimmte Höhe gebracht wurden. Die Höhen sind in km angegeben.

Tier Nr. Tag	1	2	3	4	5	
					Tag	
1.	1 x 9 1 x 10	1 x 10	2 x 10	1 x 9 1 x 11	24.	3 x 9 2 x 10
2.		5 x 10	1 x 10	2 x 10	25.	1 x 10 1 x 9
3.		1 x 9 2 x 10 1 x 11		8 x 11	26.	
4.	1 x 9	2 x 11		1 x 11	27.	
5.	2 x 10	1 x 10 3 x 11	5 x 10	1 x 10 1 x 11	28.	2 x 9
6.	2 x 10	2 x 10 1 x 12	1 x 9 2 x 10 1 x 11		29.	
7.	1 x 10		2 x 11	1 x 10 2 x 11	30.	1 x 9
8.	1 x 10	1 x 10 2 x 11 1 x 12	1 x 10 3 x 11	3 x 10	31.	2 x 10 1 x 9
9.		1 x 10 1 x 11 2 x 12	2 x 10	1 x 10	32.	2 x 9 2 x 10
10.		3 x 10 1 x 11 1 x 12		1 x 10	33.	1 x 11 1 x 10
11.	4 x 10	1 x 10 1 x 11	1 x 10 2 x 11	2 x 10 1 x 11	34.	
12.	1 x 10 2 x 10 1 x 9	2 x 10 1 x 11	1 x 10 2 x 10	2 x 10	35.	1 x 8 1 x 9
13.	2 x 11	1 x 10 1 x 11 1 x 12	2 x 10		36.	8 x 9
14.	1 x 10 1 x 11		1 x 10 1 x 11	2 x 10	37.	6 x 9
15.	1 x 10	1 x 10 1 x 11	2 x 10 1 x 11	1 x 10 1 x 12	38.	2 x 8 3 x 9
16.		1 x 10	6 x 11 1 x 11	5 x 11 1 x 12	39.	1 x 8
17.	1 x 10 1 x 11	EXITUS	2 x 11	2 x 11	40.	1 x 9 1 x 10
18.	1 x 10 1 x 11	EXITUS	1 x 10 1 x 11		41.	EXITUS
19.	2 x 10 1 x 11 EXITUS		4 x 10	5 x 11		
20.			1 x 10		1 x 11	
21.			2 x 10	EXITUS	2 x 11	
22.			1 x 10		2 x 10	
23.			EXITUS		2 x 10 1 x 9	

ERGEBNISSE

Versuchsreihen 1 - 3:

Klinische Beobachtungen

Alle Tiere vertrugen das rasche Hochschleusen erstaunlich gut. Beim allerersten Hochschleusen war bei den meisten Tieren in Höhen um 5 000 bis 7 000 m eine passagere Unruhe zu beobachten, die vielfach von Stuhl- und Harnabgang gefolgt war. Beim zweiten Male wurden die Erscheinungen in diesen Höhen bereits vermißt; sie waren aber in größeren Höhen stärker ausgeprägt und, besonders bei den Tieren der dritten Versuchsreihe, noch nach mehreren Versuchstagen festzustellen. Stets war eine heftige Antreibung von Atmung und Herztätigkeit zu beobachten. Sie hielt besonders bei den Tieren der dritten Reihe noch einige Zeit nach der Drucknormalisierung an.

Alle nicht höhenakklimatisierten Tiere nahmen in der Unterdruckkammer keine Nahrung zu sich. Mit zunehmender Akklimatisation stellte sich die Appetenz in begrenztem Umfang wieder ein. Nach dem Verlassen der Kammer war bei erhöhtem Flüssigkeitsbedarf die Nahrungsaufnahme normal bis gesteigert.

Die Tiere der dritten Versuchsreihe zeigten einige Besonderheiten. Während nahezu der gesamten, drei bis sechs Wochen dauernden Versuchszeit verhielten sie sich bei jedem Hochschleusen grundsätzlich wie nicht akklimatisierte Tiere. Häufig unterstrichen ein vermehrter Speichel- und Tränenfluß, den neben dem Sympathicotonus auch erhöhten Vagotonus. Nach einem äußerst heftigen Stadium motorischer Unruhe stellte sich ein Stadium völliger Erschlaffung mit flacher, sehr frequenter Atmung ein, dem nach längerer Dauer oder Verschärfung des Sauerstoffmangels ein Kollaps folgte. Dies war die Grenze, deren Überschreiten das Leben der Versuchstiere akut bedrohte. Sie lag, je nach der individuellen Reaktion und Widerstandsfähigkeit, zwischen 10 500 und 12 500 m. Darüberhinaus folgten die bekannten Symptome des Erstickungstodes in gesetzmäßiger Reihenfolge: schwere Dyspnoe, heftige Krämpfe, praeterminale Atempause und terminale Schnappatmung. Die Herztätigkeit konnte die Atmung um 15 Minuten überdauern.

Während und nach der Drucknormalisierung zeigten die Tiere motorische Störungen im Sinne unkoordinierter Bewegungen, Drehen des Kopfes, Verdrehen der Augen, gelegentlich mit Exophthalmus, kurzdauernder Lähmung der hinteren Extremitäten und Erlöschen der Stellreflexe. Bis zur vollständigen Rückbildung der Symptome vergingen selten mehr

als vier Minuten, in Einzelfällen hielten sie jedoch bis zu einer Viertelstunde an. Die Symptomatologie entspricht nahezu vollständig der von ALTMANN und SCHUBOTHE beschriebenen.

Bei einigen Tieren nahm das Ausharrvermögen unter den Bedingungen des extremen Sauerstoffmangels nach zweiwöchiger Versuchsdauer deutlich ab. Die oben geschilderten Symptome traten nach dieser Zeit früher auf, waren stärker ausgeprägt und hielten länger an. Gleichzeitig gaben die hämatologischen Daten Hinweisauf eine zunehmende Schädigung der Blutbildung.

Ein Tier (Nr. 3 in Tabelle II) bekam nach einer Versuchsdauer von 22 Tagen ein spastische Lähmung des linken Hinterbeines, die sich nicht wieder zurückbildete. Es ignorierte jegliche Nahrung, machte einen allgemein schwer geschädigten Eindruck und verendete zwölf Stunden nach dem letzten Aufenthalt in der Unterdruckkammer auf 12 000 m Höhe. Außer diesem Tier starben noch zwei spontan ein bis zwei Tage nach dem letzten Versuch, aus dem sie wegen zu großer Kollapsneigung herausgenommen worden waren (Nr. 2 und Nr. 4 in Tabelle II). Die anderen (Nr. 1 und Nr. 5) verendeten im Versuch.

Die Tiere der ersten und zweiten Versuchsreihe nahmen während des Experiments ständig und bis zu 30 % an Gewicht ab, was in erster Linie auf die eingeschränkte Nahrungsaufnahme zurückzuführen ist. In der dritten Versuchsreihe hielt sich der Gewichtsverlust in belanglosen Grenzen, da die Tiere nur eine relativ kurze Zeit in der Unterdruckkammer verbrachten und praktisch den ganzen Tag über bei normalem Futter im Stall verweilten.

Versuchsreihen 1 und 2:

H ä m a t o l o g i s c h e B e f u n d e

Peripheres Blut (Tab. III; Abb. 1 und 2)

Innerhalb der ersten zwei Wochen steigt die Reticulocytenzahl des peripheren Blutes (Tab. III; Abb. 1) steil an und erreicht gegen deren Ende ein Maximum um 140 ‰. Nach der zweiten Woche ist in allen Fällen ein steiler Abfall der Reticulocytenzahl zu beobachten; sie erreicht aber trotz laufender Verringerung in den letzten Versuchswochen die normale Ausgangslage in keinem Falle. Hinsichtlich der

Tabelle III.

Versuchsreihen 1 und 2. Blutwerte bei Dauerhypoxie.

	Norm	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	5 Wo.	6 Wo.	7 Wo.
Erythr. in Mill./mm ³	5	6,0	7,8	8,2	7,8	8,9	9,5	9,8
Hb in g%	12	13,3	18,8	18,6	17,0	18,4	19,8	20,5
Hkrt. in %	26	30	36	44	51	57	60	60
Reti. in 0/00	23	95	135	98	82	83	54	53
Reti. ig 1000/mm ³	115	570	1049	803,6	639,6	738,7	513	519,4

Tabelle IV.

Versuchsreihen 1 und 2: Hämoxyelogramm nach BODY, unter Berücksichtigung des MEIXNERschen Erythropoieseschemas modifiziert.

	Norm	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen
Proery.	3	6	7	3	4	4
bas. Mak.	5	10	10	6	8	9
pol. Mak.	7	29	22	15	16	17
pol. Norm.	28	45	34	35	46	38
oxy. Norm.	57	9	27	41	27	32
Myelobl.	1	1,0	0,25	1,5	0,6	0,8
Promyelo.	3	7,0	4,25	4,0	4,0	5,5
Myelocyten	15	20,5	17,0	16,5	14,6	24,5
Metamyeloc.	19	16,5	19,0	19,0	17,5	14,5
Stabkernige	33	40,0	40,5	34,0	37,5	39,5
Segmentkern.	29	15,0	19,0	26,0	25,8	15,2
Lymphocyten	11,5	22,5	14,0	15,0	23,3	23,0
Monocyten	0,3	0,1	0,5	2,0	0,3	0,5
Lymph. Ret.	6,5	11,5	16,0	7,0	12,6	12,8
Plasmazellen	1,0	0,5	0,5	0,25	0,3	3,2
Ret.-phagoc.	0,8	1,0	0,5	0,75	0,16	1,3
Megakaryoc.	0,3	< 0,5	< 0,5	0,25	< 0,5	< 0,5
Gen.-Mastz.	< 0,1	< 0,1	0,5	< 0,1	< 0,1	0,6
erythrop.						
Retfg.-Zahl	212	349	309	304	294	285
granulop.						
Retfg.-Zahl	229	267,5	247,8	243	235,3	268
rote Vst. auf 100 w.	59	246	274	262	263	436
gran. Vst. auf 100 Ges.-weiße	79	57	89,7	75	62,5	69
Reti. in 0/00	39	82	92	141	81	72
Retifegrad der Reti.	0,1	0,55	0,6	0,55	0,99	0,47

Bedeutung der Reticulocytenzahl als Gradmesser für die Aktivität der Erythropoese muß berücksichtigt werden, daß bei einer Änderung des Erythrocytenbestandes die in % angegebene Reticulocytenzahl sich (scheinbar) auch dann ändert, wenn der Absolutwert konstant bleibt. Diese Überlegung gewinnt im vorliegenden Falle besondere Bedeutung, wird doch durch die Entwicklung der Polyglobulie ein starker Reticulocytenabfall vorgetäuscht. Erst bei Berechnung der absoluten Reticulocytenzahl zeigen sich die wahren Verhältnisse. Im peripheren Blut zum Beispiel finden sich dann auch in den letzten Versuchsphasen noch stark erhöhte Werte (siehe Tab. III), wenn auch die Maximalwerte der zweiten Woche nicht erreicht werden. Die Linksverschiebung, für die das Verhältnis der Reifestadien (I + II) : (III + IV) ein Maß ist, findet ihr Maximum erst im Laufe der dritten Woche. Das gegenüber der Reticulocytenzahl verzögerte Auftreten der Reticulocytenlinksverschiebung wurde bereits von SAATHOFF (1950) beschrieben. Schließlich fällt auf, daß bei den beiden auswertbaren Tieren der zweiten Versuchsreihe der Reticulocytenanstieg etwas früher und ausgiebiger erfolgt als bei denen der Versuchsreihe I, ein Befund der bei der ausgeprägteren Hypoxie auch zu erwarten war. Im übrigen bestehen zwischen den beiden Reihen keine Unterschiede.

Grundsätzlich gleichsinnig, wenn auch mit relativ großer individueller Schwankungsbreite*, verändern sich unter dem chronischen Sauerstoffmangel die Erythrocytenzahl sowie die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte (Tab. III; Abb. 2). Ein steiler Anstieg führt innerhalb von drei bis sechs Wochen zu Höchstwerten von 8,5 bis 10 Mill. Erythrocyten pro mm³, 60 % Hämatokrit und 19 bis 20 g% Hämoglobin. Der in diesem Stadium häufig beobachtete Tod der Versuchstiere ist mit großer Wahrscheinlichkeit Folge der durch die Bluteindickung gestörten Hämodynamik. Diese Annahme findet in den Untersuchungen von BEDELL eine Stütze, der einen Hämatokritwert von 60 % als den für die Hämodynamik kritischen Grenzwert erkannte.

*) Die Erythrocytenwerte können um 13 %, die Leucocytenwerte um 20 % differieren.

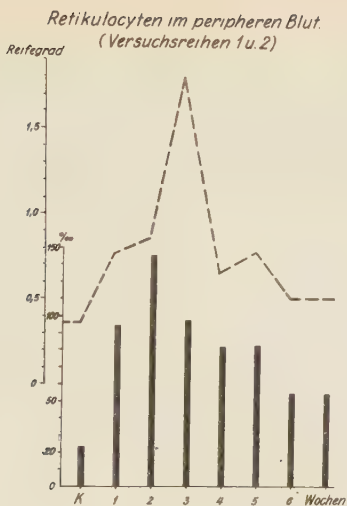


Abb. 1

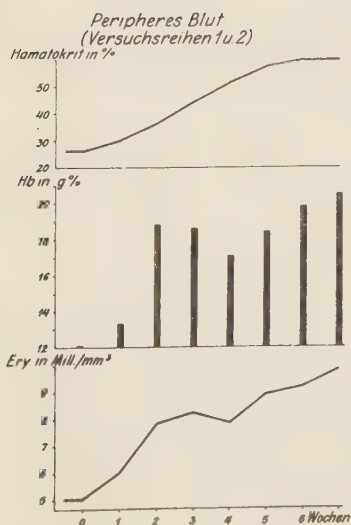


Abb. 2

In Übereinstimmung mit den Angaben von BINET fiel nach knapp zweiwöchiger Versuchsdauer sowohl bei den Blutentnahmen als auch bei den Markpunktionen eine beschleunigte Blutgerinnung auf, die in der dritten Versuchsreihe nicht beobachtet wurde.

Die Leucocytenwerte sind während der gesamten Versuchsdauer extremen Schwankungen unterworfen und zeigen bei keiner der Versuchsreihen eindeutige Abweichungen von der Norm. Auch das Differentialblutbild bietet keinen auffälligen Befund, zumal die normale Streubreite schon sehr groß ist.

Knochenmark (Tab. IV; Abb. 3 und 4)

Bei allen Tieren reagiert das Knochenmark rasch mit einer ausgiebigen Hyperplasie des Zellmarkes bei gleichzeitigem Schwund des Fettanteils, so daß im histologischen Schnitt bereits nach zwei bis drei Wochen das Fettmark völlig geschwunden oder nur noch auf einzelne umschriebene Herde beschränkt ist. Die auf das äußerste aktivierte Erythropoese überdeckt alle anderen Markstränge.

Die Reticulocytenkurve (Tab. IV; Abb. 3) steigt wie die des peripheren Blutes (Abb. 1) steil bis zu einem Maximum zwischen 100 und 180 ‰ in der zweiten bis dritten Woche an und stellt sich dann auf Werte zwischen 60 und 110 ‰ ein.

Die Auswertung der Knochenmarksausstriche erfolgte mit Hilfe des Hämomyelogramms nach BOCK, wobei die quantitativen Verhältnisse sowohl hinsichtlich der prozentualen zellulären Zusammensetzung als auch hinsichtlich des Reifegrades von Erythro- und Granulopoese erfaßt wurden.

Bereits in der ersten Woche zeigt die Erythropoese eine starke Aktivierung (Tab. IV; Abb. 4), die in einer Erhöhung des prozentualen Erythropoeseanteils von 59 auf 249 und in einem Ansteigen der erythropoetischen Reifungszahl von 212 auf 349 ihren Niederschlag findet. Diese hohe Reifungszahl ist Ausdruck der Linksverschiebung der Erythropoese und ist zeitlich den Reticulocytenmaxima von Knochenmark und peripherem Blut vorangestellt (Abb. 4). Ursache dieser Linksverschiebung ist, zumindest zum entscheidenden Anteil, die plötzliche Aktivierung der Erythropoese und nicht, wie man vermuten könnte, die Reifungshemmung derselben. Die Linksverschiebung entsteht dadurch, daß die starke Hypoxie zu einer plötzlichen Hyperplasie der Erythropoese führt, die nicht nur durch eine vermehrte Proerythroblastenteilung, sondern auch durch eine erythropoetische Aktivierung des Knochenmarkreticulums zustande kommt. Hierbei kommt es infolge erythroblastischer Umwandlung der lymphoiden Knochenmarkreticulumzellen zu einem plötzlichen massenhaften Anfall von Proerythroblasten, die, wenn zu diesem Zeitpunkt die Markuntersuchung erfolgt, zu einer starken Erhöhung der erythropoetischen Reifungszahl führt. Die fortschreitende Differenzierung und Ausreifung dieser Erythroblasten führt dann zwangsläufig ^{wieder} zu einem Absinken der Reifungszahl, jedoch wird der Normalwert während der ganzen Versuchsdauer nicht mehr erreicht. Dementsprechend findet man auch in den letzten Versuchswochen noch eine Vermehrung der unreifen Erythroblastenformen, insbesondere der polychromatischen Makro- und Normoblasten.

Die Reticulocyten zeigen im Knochenmark ein ähnliches Verhalten wie die erythropoetische Reifungszahl, jedoch wird das Maximum der Reticulocytenvermehrung erwartungsgemäß später (nach drei Wochen) erreicht (Abb. 4). Von diesem Zeitpunkt an ist ein stetiges Absinken der Reticulocytenzahl im Knochenmark und im peripheren Blut zu beobachten, obwohl die erythroblastische Hyperplasie, gemessen am prozentualen Erythropoeseanteil, bis zum Versuchsende steil

ansteigt. Dieser Befund könnte durchaus mit der Stärke der Hypoxie in Zusammenhang stehen, da in den ersten beiden Versuchswochen die erythroblastische Hyperplasie und die Reticulocytenzahl sich gleichartig verhalten, wie es auch SAATHOFF nachgewiesen hat, während in den folgenden Versuchswochen die Reticulocytenzahl kontinuierlich abnimmt, obwohl die erythroblastische Hyperplasie sich weiterhin verstärkt.

An der Granulopoese lassen sich außer einer mäßigen Linksverschiebung während der ersten beiden Wochen keine charakteristischen Veränderungen ablesen.

Vermehrt sind während der gesamten Versuchsdauer die Lymphocyten und lymphoiden Reticulumzellen. Selbst in Ausstrichpräparaten, die weitgehend frei von Beimengungen peripheren Blutes sind, findet man herdförmige Anhäufungen von kleinen lymphoiden Zellen, bei denen es sich um lymphoide Reticulumzellen handeln muß. Von der dritten Woche an ist eine Vermehrung der Gewebsmastzellen und in geringem Maße der Megakaryocyten nachweisbar.

Cytologisch ist die Erythropoese in den ersten drei Versuchswochen nahezu unauffällig. Eine zunehmende Anzahl erythroblastisch modifizierter Reticulumzellen weist auf den exzessiven Blutbildungsreiz hin, dem das Knochenmark ausgesetzt ist. Die Übernahme erythroblastischer Funktionen durch das Knochenmarksreticulum findet man als charakteristische Reaktionsweise des Knochenmarkes bei jedem massiven, die Erythropoese stimulierenden Reiz, insbesondere bei ausgeprägten Hämolysen sowie bei schweren Blutungs- und Eisenmangelanämien. Im gleichen Maße, wie die Zahl dieser Reticulumzellen zunimmt, zeigen die Proerythroblasten eine steigende Kerngrößenvariation. Nach vier bis fünf Wochen kommt bei regelrechter Karyokinese eine verstärkte Cytoplasmabasophilie hinzu. Erst in den Spätstadien der Versuche wird bei einigen Tieren in geringem Umfang ein

Die Retikulycyten des Knochenmarks
bei Dauerhypoxie
(Versuchsreihen 1 und 2)

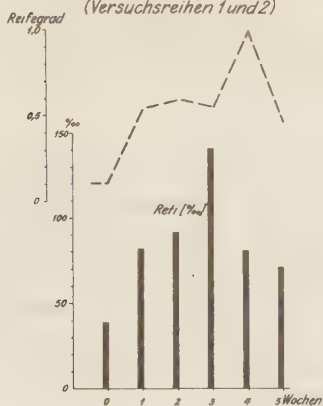


Abb. 3

Knochenmark
(Versuchsreihen 1 u. 2)

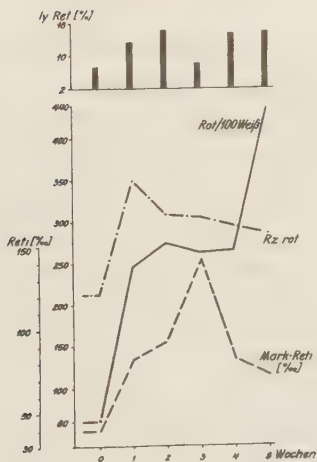


Abb. 4

degenerativer Einschlag in Form von Chromatinverklumpungen, Deformierungen und Karyorhexisformen der Erythroblastenkerne nachweisbar.

Die Granulopoese zeigt dagegen das Auftreten von Riesenformen, Cytoplasmavakuolen, Übersegmentierungen, vermehrt eosinophil granulierten unreifen Zellen und Verminderung der basophilen Granula der reifen Vorstufen, Befunde, die von HÜBNER und ZIMMERMANN nach temporärer Ischämie und chronischer Mangeldurchblutung der hinteren Extremitäten erhoben wurden. Ferner finden sich vermehrt Makrophagen, die Pigmente speichern.

Die beschriebenen quantitativen und qualitativen Veränderungen der Erythro- und Granulopoese sind, wie ein nach sieben Wochen Kammeraufenthalt in Normalatmosphäre versetztes Kaninchen erkennen ließ, vollauf rückbildungsfähig.

Versuchsreihen 1 und 2:

H i s t o l o g i s c h e Untersuchungsbeefunde

Alle Organe sind hochgradig hyperämisch. Das Knochenmark zeigt eine ausgeprägte, vorwiegend erythroblastische Hyperplasie. Nur nach einer Versuchsdauer von sieben bis acht Wochen sind geringfügige degenerative Veränderungen zu erkennen. Die Milz ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SAATHOFF (1951) makroskopisch normal groß oder verkleinert. Histologisch findet sich nicht selten ein erheblicher Schwund des lymphatischen Gewebes mit relativ kleinen Follikeln, herdförmig proliferierten Reticulumzellen und Hämosiderin speichernden Makrophagen. Eine extramedulläre Blutbildung findet sich nicht. Die Leber ist makroskopisch bei allen Tieren vergrößert, läßt im histologischen Schnitt jedoch nur bei einzelnen Tieren hypoxische Schädigungen wie hydropische oder vakuoläre Degeneration, klein- bis mitteltropfige Verfettung und einzelne Nekrosen erkennen. Es bestehen keine Siderose, kein Ikterus, keine entzündlichen Veränderungen, keine Aktivierung der KUPFFERSchen Sternzellen und keine Verbreiterung der Portalfelder. Am Herzen finden sich bei allen Tieren neben einer wechselnd starken Linkshypertrophie disseminierte Muskelnekrosen verschiedenen Alters.

Die Retikulocyten des Knochenmarks
bei Dauerhypoxie
(Versuchsreihen 1 und 2)

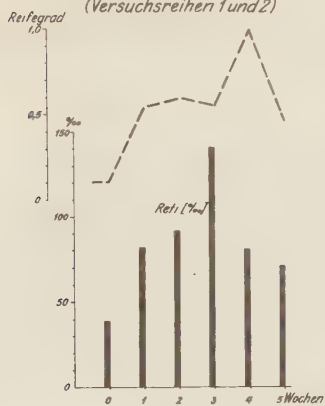


Abb. 3

Knochenmark
(Versuchsreihen 1 u. 2)

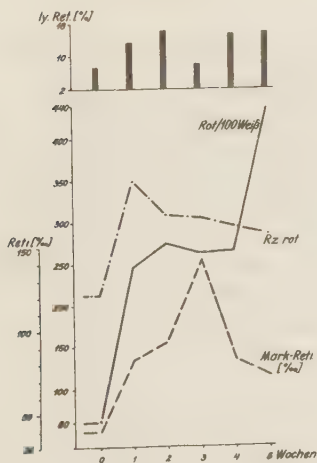


Abb. 4

degenerativer Einschlag in Form von Chromatinverklumpungen, Deformierungen und Karyorhexisformen der Erythroblastenkerne nachweisbar.

Die Granulopoese zeigt dagegen das Auftreten von Riesenformen, Cytoplasmavakuolen, Übersegmentierungen, vermehrt eosinophil granulierten unreifen Zellen und Verminderung der basophilen Granula der reifen Vorstufen, Befunde, die von HÜBNER und ZIMMERMANN nach temporärer Ischämie und chronischer Mangeldurchblutung der hinteren Extremitäten erhoben wurden. Ferner finden sich vermehrt Makrophagen, die Pigmente speichern.

Die beschriebenen quantitativen und qualitativen Veränderungen der Erythro- und Granulopoese sind, wie ein nach sieben Wochen Kammeraufenthalt in Normalatmosphäre versetztes Kaninchen erkennen ließ, vollauf rückbildungsfähig.

Versuchsreihen 1 und 2:

H i s t o l o g i s c h e Untersuchungsbe funde

Alle Organe sind hochgradig hyperämisch. Das Knochenmark zeigt eine ausgeprägte, vorwiegend erythroblastische Hyperplasie. Nur nach einer Versuchsdauer von sieben bis acht Wochen sind geringfügige degenerative Veränderungen zu erkennen. Die Milz ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SAATHOFF (1951) makroskopisch normal groß oder verkleinert. Histologisch findet sich nicht selten ein erheblicher Schwund des lymphatischen Gewebes mit relativ kleinen Follikeln, herdförmig proliferierten Reticulumzellen und Hämosiderin speichernden Makrophagen. Eine extramedulläre Blutbildung findet sich nicht. Die Leber ist makroskopisch bei allen Tieren vergrößert, läßt im histologischen Schnitt jedoch nur bei einzelnen Tieren hypoxische Schädigungen wie hydro-pische oder vakuoläre Degeneration, klein- bis mitteltropfige Verfettung und einzelne Nekrosen erkennen. Es bestehen keine Siderose, kein Ikterus, keine entzündlichen Veränderungen, keine Aktivierung der KUPFFERschen Sternzellen und keine Verbreiterung der Portalfelder. Am Herzen finden sich bei allen Tieren neben einer wechselnd starken Linkshypertrophie disseminierte Muskelnekrosen verschiedenen Alters.

Tabelle V.
Versuchsreihe 3: Blutwerte bei
kurzfristiger Hypoxie.

Tage	Ery.	Hkrt.	Hb.	Reti.
Norm	5	26	12	23
4.	6,3	28	11	40
8.	5,4	27	11,2	61
12.	5,5	31	10,7	74
16.	4,4	27	10,3	48
20.	4,5	30	10,5	88
24.	3,6	28	9,7	48
28.	3,2	21	8,0	69
32.	2,9	17	6,5	105
35.	2,7	19	6,0	134

Tabelle VI.
Versuchsreihe 3. Hbawcyelogramm nach ROOK, unter Berücksichtigung
des WEIDNERschen Erythropoieseschwachs modifiziert.

	Norm	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen
Proery.	3	6,3	5,0	3,4	5,0	5,0
bas. Nek.	5	6,3	6,0	5,7	10,5	12,5
pol. Nek.	7	9,7	13,0	10,0	24,5	27,0
pol. Norm.	28	35,5	39,0	29,4	48,5	41,5
oxy. Norm.	57	40,2	37,0	51,0	11,5	14,0
Myelobl.	1	1,2	1,6	0,2	2,0	1,0
Proeryloc.	3	5,0	6,3	8,1	8,0	9,0
Myelocyt.	15	20,5	20,0	23,0	26,0	17,0
Metamyloc.	19	10,3	18,0	26,3	16,0	16,0
Stäbchenk.	33	37,0	39,1	32,0	30,0	37,0
Segmentkern.	29	16,0	16,0	11,4	18,0	18,0
Lymphocyten	11	22,3	2,5	8,0	12,0	29,0
Monocyten	0,3	0,3	0,3	0,6	< 0,1	< 0,1
Lymph. Ret.	0,5	14,0	20,0	27,0	25,0	42,0
Plasmazellen	1,0	4,2	2,5	1,3	< 0,1	< 0,1
Ret.-Phagoc.	0,8	2,1	1,0	1,0	2,0	1,0
Myelokaryoc.	0,3	0,1	0,1	0,6	0,6	0,5
Ger.-Mastz.	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
erythrop.						
Reifg.-Zahl	212	264,8	269	230	239,5	329
granulop.						
Reifg.-Zahl	229	255	267,3	274,8	282	259
rote Vst.						
auf 100 e.	59	150	230	142	132	144
gran. Vst.						
auf 100						
Ger.-weiße	79	65	58	59	54	45
Reti. in %/oo	39	86	92	96	201	242
Reifegrad						
der Reti.	0,1	1,0	1,1	1,0	0,8	0,9
Verhältnis						
Zell-Funk.	1:1-2	2:1	3:1	3-5:1	3-5:1	3-5:1
degen. Versand.	-	(+)	+	++	+++	+++

Versuchsreihe 3:

Hämatologische BefundePeripheres Blut (Tab. V; Abb. 5 und 6)

Die Zahl der Reticulocyten steigt in der ersten Versuchswoche nur gering, in den folgenden dagegen stark an und erreicht gegen Versuchsende, d.h. nach vier bis fünf Wochen ein Maximum. Parallel der ansteigenden Reticulocytenzahl entwickelt sich eine zunehmende Linksverschiebung der Reticulocyten. Im Gegensatz dazu sinkt die Zahl der Erythrocyten nach einem leichten Anstieg in der ersten Woche bis zum Versuchsende kontinuierlich ab. Der Hämoglobinwert vermindert sich in gleichem Maße, so daß das Hb_E nahezu unverändert bleibt. Der Hämatokritwert sinkt dagegen entsprechend der starken Verminderung der Erythrocyten bis zum Versuchsende auf Werte um 17 % ab.

In der Mitte der dritten Woche wurden zwei Tieren zur Bilirubinbestimmung jeweils 4 ml Blut entnommen. Unmittelbar danach zeigten alle Blutwerte einen akuten Anstieg, der nach wenigen Tagen wieder ausgeglichen war (Abb. 9). Es handelte sich dabei um die Folgen einer akuten Knochenmarksreizung mit verstärkter Zellausschwemmung. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits die ersten Zeichen der Anämie erkennbar.

Die Leucocyten zeigten erst nach Versuchsende eine Verminderung auf Werte unter $4\,000 / \text{mm}^3$. Die prozentuale Zusammensetzung des Differentialblutbildes war allerdings bereits wenige Tage nach Versuchsbeginn verändert. Es fand sich eine Lymphocytose von 70 bis 90 %.

Knochenmark (Tab. VI ; Abb. 7 und 8)

Die Knochenmarksausstriche zeigen als führenden Befund in den ersten beiden Versuchswochen eine Zunahme des prozentualen Erythropoeseanteils auf 230/100, der sich in der dritten Woche auf Werte um 135/100 reduziert und in dieser

*Retikulyoten des peripheren Blutes
(Versuchsreihe 3)*

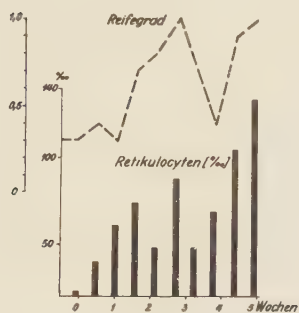


Abb. 5

*Peripheres Blut
(Versuchsreihe 3)*

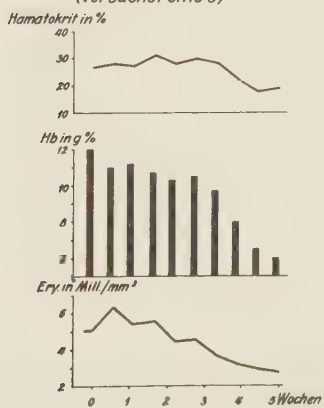


Abb. 6

Höhe bis zum Versuchsende verharret. Gleichzeitig entwickelt sich eine zunehmende Linksverschiebung der Erythropoese. Diese Linksverschiebung zeigt einen zweigipfelförmigen Verlauf. Der erste Gipfel wird nach etwa zwei Wochen beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt finden sich in den Markausstrichen massenhaft erythroblastisch modifizierte Reticulumzellen. Die Linksverschiebung ist also in der ersten Versuchshälfte auf die gesteigerte erythropoetische Aktivität des Knochenmarkreticulums zurückzuführen. Dem entsprechend fällt mit dem Gipfel der Linksverschiebung das Maximum der erythroblastischen Hyperplasie zusammen. Im Gegensatz dazu finden sich bei dem zweiten Gipfel der Linksverschiebung, der den ersten an Höhe weit übertrifft, reichlich cytologisch veränderte Erythroblasten in Form von Auflockerungen des Kernchromatins, Kerndeformierungen und Karyorhexisformen. Zu diesem Zeitpunkt ist der prozentuale Anteil der Erythropoese auf die Hälfte des Maximalwertes zurückgegangen. Gleichzeitig findet sich eine weitere Zunahme der lymphoiden Reticulumzellen, die vielfach erhebliche Kerndeformierungen mit aufgelockertem Kernchromatin und Cytoplasmavakuolisierungen erkennen lassen. Erythroblastische Modifizierungen sind relativ selten. Die Linksverschiebung der Erythropoese kann also in dieser Phase nicht auf einen vermehrten Nachschub von Proerythroblasten zurückgeführt werden. Vielmehr spricht der Befund für eine Reifungsstörung der Erythropoese. Die Reticulocytenzahl des Knochenmarks steigt in den ersten Versuchswochen auf Werte um 90 ‰, in den letzten Versuchswochen dagegen parallel der sich entwickelnden Anämie auf 200 bis 240 ‰ an. Gleichzeitig wird eine starke Linksverschiebung der Reticulocyten beobachtet.

Die Granulopoese zeigt während der gesamten Versuchszeit eine leichte Linksverschiebung mit leichter Vermehrung der Promyelocyten und Myelocyten und bereits von der zweiten Woche an cytologische Veränderungen in Form von Übersegmentierungen, Riesenformen, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zu Gunsten der Kerne, Cytoplasmavakuolisierungen und Vergrößerung der basophilen Cytoplasmagranulierung,

Retikuloeyten des Knochenmarks
(Versuchsreihe 3)

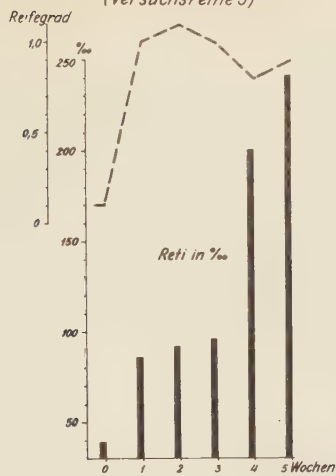


Abb. 7

Knochenmark
(Versuchsreihe 3)

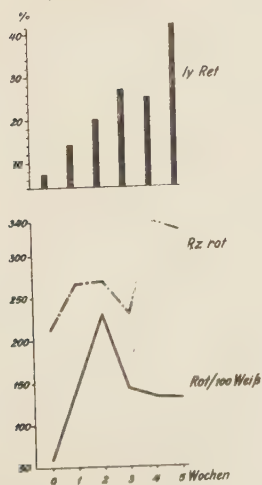


Abb. 8

*Peripheres Blut
(Versuchsreihe 3)*

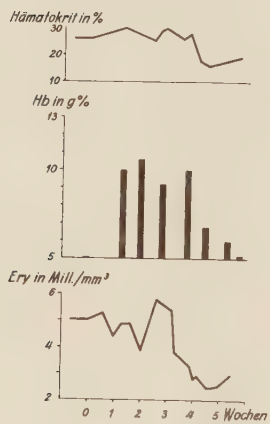


Abb. 9

wie sie bereits von HÜBNER und ZIMMERMANN nach temporärer Ischämie des Knochenmarks beschrieben wurden. Deutlich vermehrt sind in der zweiten Versuchshälfte auch die Reticulophagen, die vielfach Hämosiderin speichern, und die Plasmazellen. Schließlich finden sich vermehrt Megakaryocyten mit ganz monströsen, vielgestaltigen und in der Regel übersegmentierten Kernen und einem schmalen Cytoplasmasaum. Die Zellen erinnern an die Megakaryocyten bei der Perniciösen Anämie.

Versuchsreihe 3:

H i s t o l o g i s c h e Untersuchungsbefunde

Das Knochenmark zeigt bei der histologischen Untersuchung im Gegensatz zu den beiden ersten Versuchsreihen uneinheitliche Befunde. Prinzipiell entwickelt sich zwar eine deutliche Zellmarkhyperplasie, vorwiegend zu Gunsten der Erythropoese, es finden sich aber schon in der ersten Versuchswoche neben dem hyperplastischen Zellmark Bezirke mit nahezu reinem Fettmark. Darüberhinaus besteht schon in der ersten Versuchshälfte eine leichte, vorwiegend herdförmige Vermehrung der argyrophilen Fibrillen, die gegen Versuchsende noch deutlich zunimmt. Zu diesem Zeitpunkt finden sich auch nahezu zellmarkfreie Bezirke, die neben der Faservermehrung eine deutliche Knochenneubildung aufweisen. In diesen Abschnitten sind die neugebildeten, unregelmäßigen Spongiosabälkchen von dichten Osteoblastensäumen besetzt. An anderen Stellen finden sich herdförmig Fettgewebstekrosen mit einem lipophagen Granulationsgewebe. Die Vermehrung der argyrophilen Fibrillen bevorzugt die Nachbarschaft dieser Nekrosen. Im Gegensatz dazu ist die deutliche, vorwiegend herdförmige Vermehrung der Megakaryocyten nicht an die Nekrosen gebunden.

Die Milz ist makroskopisch geringgradig oder bis auf das Zwei- bis Dreifache ihres normalen Ausmaßes vergrößert. Bei blutreicher roter Pulpa ist die Struktur im allgemeinen regelrecht. Neben einer Proliferation der Reticulumzellen finden sich in wechselndem Umfang umschriebene Blutbildungsherde. Bei zwei Tieren fand sich eine hochgradige Collagenisierung der Sinusoidwände. Die Leber zeigt als regelmäßigen Befund neben einer hochgradigen Hyperämie eine starke hydropische Schwellung der Zellen, eine herdförmige, vorwiegend zentrale, fein- bis mitteltropfige Verfettung und umschriebene Parenchymnekrosen mit Proliferation der KUPFFERSchen Sternzellen. Blutungsherde sind in der Leber nicht nachweisbar. Auch am Herzen sind, vorwiegend im Bereich des linken Ventrikels und der Papillarmuskeln, umschriebene

Nekrosen mit Rundzellinfiltraten in deren Nachbarschaft die Regel. Zwei Tiere hatten ausgedehnte Infarkte. Eine Verfettung der Herzmuskulatur wird in allen Fällen vermisst. Bei zwei Tieren fand sich eine herdförmige Medionecrosis aortae mit Schwund der elastischen Fasern, herdförmigen Verkalkungen und umschriebenen aneurysmatischen Ausbuchtungen der Wand.

BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Eine ausgeprägte erythroblastische Knochenmarkshyperplasie und eine hochgradige Polyglobulie, d.h. eine starke Erhöhung der Erythrocytenzahl sowie der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sind das Resultat der ersten beiden Versuchsreihen, bei denen wir stufenweise oder plötzlich eine starke, möglichst lange anhaltende hypoxämische Hypoxydose erzeugten. Bei keinem dieser Tiere gelang es uns, eine für den Allgemeinorganismus bedeutungsvolle Schädigung des Knochenmarkes zu erzeugen, selbst wenn der Unterdruck nur langsam verstärkt wurde, so daß infolge Gewöhnung eine größere Unterdruckverträglichkeit bestand. Für das Ausbleiben der Knochenmarksschädigung können mehrere Faktoren verantwortlich sein. Einmal könnte die Ursache darin zu suchen sein, daß das Knochenmark auf den Sauerstoffmangel nicht, wie die übrigen Organe, mit einer Schädigung sondern mit einer Funktionssteigerung reagiert, als deren Folge sich eine erythroblastische Knochenmarkshyperplasie entwickelt. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß die prinzipielle Schädigungsmöglichkeit des Knochenmarkes durch Sauerstoffmangel bereits von HÜBNER und ZIMMERMANN (1959 und 1960) bewiesen wurde. Zum anderen ist daran zu denken, daß das Knochenmark lediglich weniger vulnerabel ist als z.B. das Zentralnervensystem, die Herzmuskulatur oder die Leber. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht die Tatsache, daß das Knochenmark funktionell aktiviert ist, d.h. eine erythroblastische Hyperplasie aufweist, während in Herzmuskel und Leber

ausgeprägte hypoxämische Veränderungen in Form disseminierter Nekrosen nachgewiesen werden konnten. Es scheint uns sehr wahrscheinlich, daß die Tiere der ersten beiden Versuchsreihen, die den Versuch längere Zeit überlebten, an den hypoxämischen Veränderungen der lebenswichtigen Organe verendeten, noch ehe das Knochenmark eine Alteration erlitten hatte.

Neben der hypoxämischen Organschädigung sind für den Tod der Versuchstiere allerdings noch weitere Faktoren zu diskutieren. Ein Teil der Tiere (zwei Tiere der ersten und acht der zweiten Versuchsreihe) verendete bereits wenige Tage nach Versuchsbeginn unter der Einwirkung der akuten Luftdrucksenkung. Diese Tiere zeigten die typische Symptomatik des Höhentodes, wie sie von ALTMANN und Mitarbeitern beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu starben die meisten Tiere der Gruppe I und zwei Tiere der Gruppe II erst, nachdem sich eine hochgradige Polyglobulie entwickelt hatte, offenbar infolge einer durch die Bluteindickung begünstigten Insuffizienz des durch den Sauerstoffmangel vorgeschädigten Herzens. Schließlich muß berücksichtigt werden, daß bei einem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 8 000 bis 9 000 m sicher die Grenze der Adaptationsmöglichkeit (PICHOTKA) überschritten ist. Das aber bedeutet, daß die Tiere den Unterdruck zwar einige Wochen ertragen, jedoch nicht mehr in den Zustand der Adaptation (funktioneller Gleichgewichtszustand des Organismus) gelangen.

Untersuchungen an Andenbewohnern und im Himalaya gemachte Erfahrungen haben ergeben, daß es nicht möglich ist, sich an Höhen über 5 700 m zu adaptieren (PICHOTKA; MATHEWS 1956). Ein Aufenthalt in großer Höhe ist zwar möglich, jedoch wird er "mit dem Abbau des Organismus bezahlt". Diese Überlegungen machen es verständlich, warum die Tiere der ersten beiden Versuchsgruppen kontinuierlich an Gewicht verloren und schließlich eingingen.

Im Gegensatz zu den Tieren der Versuchsreihen 1 und 2 konnte in der dritten Versuchsreihe durch wiederholten, extremen, aber kurzfristigen Unterdruck eine schwere Knochenmarksschädigung und eine Anämie erzeugt werden. Diese Versuchsanordnung verhinderte jeden - von vornherein zum Scheitern verurteilten - Adaptationsversuch an den extremen Unterdruck. Die Tiere verhielten sich während der gesamten Versuchszeit wie nicht akklimatisierte Tiere. Ein Überleben bei dieser Höheneinwirkung war nur möglich, weil die Tiere fast den ganzen Tag bei normalem Luftdruck gehalten und damit die

Lebensunterhaltung des funktionellen Gleichgewichts gewährleistet war.

Zum anderen wurde mit der Verkürzung der Hypoxiedauer der Vorstellung STOHLMANs (1959) Rechnung getragen, daß die Bildung der Erythropoietine unterbleibe, wenn der Sauerstoffmangel unerschwellig, d.h. kürzer als zwei Stunden einwirke. Dieser Auffassung STOHLMANs stehen allerdings die experimentellen Untersuchungsergebnisse von SCHLAGETTER und ZIMMERMANN sowie von HÜBNER und ZIMMERMANN entgegen, die bereits nach einer temporären Ischämie von 15 Minuten die eindeutigen Beweise der Wirkstoffbildung erbrachten. Andererseits bestätigen unsere Ergebnisse die Feststellung, daß die hypoxämische Hypoxydose einen wesentlich geringeren Schädigungsfaktor darstellt als die ischämische Hypoxydose.

Die Knochenmarksveränderungen sind in der Regel herdförmig und bestehen in einem Schwund des Zellmarkes, in umschriebenen Fettgewebsnekrosen und einem lipophagen Granulationsgewebe in deren Nachbarschaft sowie in einer herdförmigen Vermehrung der argyrophilen Fibrillen. Vereinzelt findet sich auch eine herdförmige Neubildung unregelmäßiger Knochenbälkchen wie bei einer Osteomyelosklerose. Es handelt sich also um Veränderungen, wie sie von ZIMMERMANN bei einer Endangitis obliterans als symptomatische Osteomyelosklerose und von RUTISHAUSER als Knocheninfarkte und deren Folgeerscheinungen beschrieben wurden. Derartige Veränderungen wurden bei der ersten und zweiten Versuchsreihe vermißt.

Es ist schwer vorstellbar, daß die in der dritten Versuchsreihe vorgenommene weitere Drucksenkung alleine für diese herdförmigen Knochenmarksveränderungen verantwortlich ist, zumal der Unterdruck jeweils nur kurzfristig bestand. Als zusätzlicher Schädigungsfaktor ist zu werten, daß die Tiere nahezu regelmäßig während der extremen Unterdruckexposition einen Kollaps erlitten. Es besteht kein Zweifel, daß während des "Höhenkollapses" der Blutdruck so stark abfällt, daß die Durchblutung der Gewebe beeinträchtigt ist. Die Wirkungsweise der Hypoxydose entspricht der einer ischämischen Hypoxydose. Die Knochenmarksschäden sind also zumindest teilweise als Folge eines wiederholten, vorübergehenden, nahezu totalen Durchblutungsstops aufzufassen.

Nur so läßt sich verstehen, daß die jeweils relativ kurzfristige Höhenexposition zu einer derart schwerwiegenden Gewebeschädigung führt, während eine Dauerhypoxämie (Versuchsreihen 1 und 2) keine Knochenmarksalteration hervorzurufen vermag. Unterstützt wird diese Deutung dadurch, daß bei zwei Tieren der dritten Versuchsreihe eine Medionecrosis aortae mit umschriebenen Aneurysmen nachgewiesen werden konnte. Derartige Veränderungen sind von LOPES DE FARJA als Kollapsfolge beschrieben worden.

In der dritten Versuchsreihe entwickelte sich ferner mit zunehmender Versuchsdauer eine Anämie. Als Ursache dieser Anämie lassen sich mehrere Faktoren erörtern. Einmal ist daran zu denken, daß die Stärke des Sauerstoffmangels zu einer so erheblichen Knochenmarksschädigung führt, daß die Bildung der Erythroblasten gestört und damit der Nachschub an Erythrocyten unzureichend wird. Dieser Mechanismus wurde von HÜBNER und ZIMMERMANN für die Anämie nach temporärer Ischämie und nach chronischer Mangel durchblutung der distalen Körperabschnitte bei Kaninchen verantwortlich gemacht. In den vorliegenden Untersuchungen der dritten Versuchsreihe sprechen die mit zunehmender Versuchsdauer ausgeprägteren degenerativen Veränderungen der Blutzellen und die histologisch nachgewiesenen herdförmigen Knochenmarksveränderungen mit Schwund des Zellmarkes für den gleichen Entstehungsmechanismus der Anämie. Der Zellmarkschwund alleine kann allerdings nicht für die zunehmende Anämie verantwortlich sein, macht er doch nur ungefähr 25 % des gesamten Knochenmarkes aus. Vielmehr ist anzunehmen, daß das histologisch scheinbar noch intakte Zellmark funktionell ebenfalls verändert ist, wie es von HÜBNER und ZIMMERMANN als Folge der temporären Ischämie und der chronischen Mangel durchblutung nachgewiesen wurde. Dafür sprechen einmal die in den Markausstrichen nachgewiesenen degenerativen Veränderungen der Erythroblasten sowie die erhebliche Linksverschiebung, die in der zweiten Versuchshälfte nur als Ausdruck einer Reifungsstörung aufgefaßt werden kann. Auch läßt die Abb. 8 eindeutig erkennen, daß die Zahl der Erythroblasten

in der dritten Versuchsreihe erheblich absinkt, obwohl der Hypoxämiereiz nach wie vor besteht. Es handelt sich also zweifellos um eine verringerte Reaktionsbereitschaft der Erythropoese infolge hypoxämischer Knochenmarksschädigung. Offen bleiben muß allerdings, ob unter dem Sauerstoffmangel nur die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes verändert wird, oder ob auch die Bildung des Erythropoietins in Mitleidenschaft gezogen wird.

Deutet man die in der dritten Versuchsreihe beobachtete Anämie als unmittelbare Folge einer hypoxischen Schädigung des Knochenmarkes bzw. der Erythropoese, so ist nicht zu verstehen, warum parallel zur Versuchsdauer die Zahl der Reticulocyten im Knochenmark und in der Peripherie kontinuierlich zunimmt. Auch wäre folgendes Versuchsergebnis nicht befriedigend zu erklären. Nach drei Wochen, d.h. zu einem Zeitpunkt, als die Anämie bereits erkennbar war, wurden zwei Tieren jeweils 4 ml Blut entnommen. Die unmittelbare Folge dieser Blutentnahme war ein plötzlicher Anstieg aller Blutwerte (Abb. 9). Zu diesem Zeitpunkt war also das Knochenmark noch so reaktionsbereit, daß es auf den relativ geringen "Aderlaß" von 4 ml Blut mit einer massiven Erythrocytenschwemmung zu antworten vermochte. Gleichwohl fanden sich zu diesem Zeitpunkt die ersten Zeichen der Anämie.

Unterstellen wir die prinzipielle Möglichkeit einer hypoxischen Schädigung der Erythropoese, und daran kann nach den vorliegenden und den Untersuchungen von HÜBNER und ZIMMERMANN nicht gezweifelt werden, so kann angenommen werden, daß in Analogie zum hypoxämischen Schädigungsmuster der parenchymatösen Organe (Insbesondere von Herz und Leber) auch der Schädigungsgrad des Knochenmarkes im arteriellen Bereich der Kapillaren nur gering ist oder fehlt, im venösen Abschnitt, der sogenannten "tödlichen Ecke" (OPITZ und SCHNEIDER) dagegen besonders ausgeprägt ist. Hier kommt es dann bei maximaler Hypoxydase zur Gewebesnekrose, bei geringerer Schädigung lediglich zur Sklerose oder nur zu

geringen (reversiblen) Zellveränderungen, die als Degenerationsphänomene imponieren oder sich nur funktionell auswirken. Die im Bereich des arteriellen Kapillarschenkels gelegenen Anteile der Erythropoese dagegen werden nicht wesentlich geschädigt, sondern erfahren durch die Hypoxämie eine Aktivierung. Folge dieser Aktivierung ist eine partielle erythroblastische Knochenmarkshyperplasie. Die starke Vermehrung der Reticulocyten findet damit ihre zwanglose Erklärung, da der erythroblastisch aktivierte Knochenmarksanteil mit einer Reticulocytenkrise antworten muß. Die in der dritten Versuchsreihe beobachtete Anämie ist unter Berücksichtigung dieser Überlegungen als Ausdruck einer partiellen Knochenmarksschädigung zu werten, die von der partiellen erythroblastischen Hyperplasie nicht kompensiert werden kann. Andererseits macht erst diese erythroblastische Hyperplasie verständlich, warum eine Blutentnahme zu einem akuten Anstieg der Erythrocyten führt, obwohl bereits die ersten Zeichen der Anämie erkennbar waren (Abb. 9). Der Entstehungsmechanismus der Anämie zeigt damit eine Parallele zu der von HÜBNER und ZIMMERMANN beschriebenen Anämie nach temporärer Ischämie bzw. nach chronischer Mangel durchblutung der distalen Körperhälfte von Kaninchen. Bei diesen Experimenten wurde ebenfalls ein Teil des Knochenmarkes durch eine Hypoxydose geschädigt, während andere Teile des Knochenmarkes eine vorwiegend erythroblastische Hyperplasie aufwiesen. Auch hierbei vermochte die Knochenmarkshyperplasie die Knochenmarksschädigung nicht zu kompensieren, so daß eine leichte Anämie entstand.

Ein hämolytischer Mechanismus ließ sich als Ursache der Anämie mit allergrößter Wahrscheinlichkeit ausschließen, desgleichen fanden sich keinerlei Hinweise für eine Blutungsanämie (keine Erosionen oder Ulcera der Magenschleimhaut) oder eine Eisenmangelanämie, reichten doch die Eisenreserven und die Eisenzufuhr mit der Nahrung bei der ersten und zweiten Versuchsreihe für die Ausbildung einer extremen Polyglobulie aus. Im Vergleich dazu war der Eisenbedarf bei den Tieren der dritten Versuchsreihe gering.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine anhaltende, durch Unterdruck erzeugte hypoxämische Hypoxydose (Versuchsreihen 1 und 2) führt bei Kaninchen zu einer ausgeprägten Polyglobulie und zu disseminierten Nekrosen in Herzmuskulatur und Leber. Das Fehlen hypoxämischer Knochenmarksveränderungen beweist, daß die Vulnerabilität des parenchymatösen Organe wesentlich größer ist als die des Knochenmarkes. Die Tiere verendeten (infolge hypoxämischer Organschäden, Bluteindickung und/oder mangelhafter Adaptation) ehe eine Knochenmarksschädigung entstehen konnte.

Eine täglich mehrfach wiederholte extreme Unterdruckwirkung entsprechend einer Höhe von 10 000 bis 12 000 m erzeugte innerhalb weniger Wochen eine ausgeprägte Anämie. Im Knochenmark fanden sich nebeneinander die Zeichen der hypoxämischen Gewebeschädigung und der funktionellen Aktivierung der Erythropoese. Die Befunde finden ihre Erklärung darin, daß der im Bereich des arteriellen Kapillarschenkels gelegene Knochenmarksanteil eine erythroblastische Hyperplasie, dagegen der im Bereich des venösen Kapillarschenkels, der "tödlichen Ecke" (OPITZ und SCHNEIDER) gelegene Anteil eine hypoxämische Schädigung erfährt, die schließlich übersiegt und zur Anämie führt.

Die experimentellen Ergebnisse belegen eindeutig, daß das Knochenmark, insbesondere die Erythropoese durch einen Sauerstoffmangel so geschädigt werden kann, daß als Ausdruck einer funktionellen Insuffizienz eine Anämie entsteht.

L I T E R A T U R

ALTMANN, H.W. und SCHUBOTHE, H.:

Funktionelle und organische Schädigung des Zentralnervensystems der Katze im Unterdruckexperiment.

Beitr. Path. Anat. 107: 3 - 116 (1942)

BEDELL, G.N.; SHEETS, R.F.; FISCHER, H.W. and THEILEN, E.O.:

Polycythemia. A manifestation of heart disease, lung disease, or primary blood dyscrasia.

Circulation 18: 107 - 116 (1958)

BERNARDELLI, E.:

The proliferation of erythroblasts at normal and low barometric pressure in vitro and in vivo.

Acta haemat. 22: 90 - 102 (1959)

BINET, L.; QUIVY, D. und STRUMZA, M.V.:

Coagulabilité sanguine et anoxie.

J. Physiol. Paris 48: 393 - 395 (1956)

BOCK, H.E.:

Das Hämyelogramm.

Klin. Wschr. 1939: 1565 - 1570

ERSLEV, A.J.:

The effect of anemia anoxia on the cellular development of nucleated red cells.

Blood 14: 386 - 398 (1959)

HARTMANN, H.:

Das Blutbild in großen Höhen.

Klin. Wschr. 1933: 458 - 460

HARTMANN, H.; HEPP, G. und LUFT, U.:

Physiologische Beobachtungen am Nanga Parbat 1937/38.

Luftfahrtmed. 6: 1 - 44 (1941)

HERRLIGKOFFER, K.M.:

Der Mensch in großen Höhen.

Naturwiss. Rdsch. 10: 56 - 59 (1957)

HÜBNER, K. und ZIMMERMANN, H.:

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß
der temporären Ischämie auf die Blutbildung.

Acta haemat. 22: 209 - 231 (1959)

HÜBNER, K. und ZIMMERMANN, H.:

Über den Einfluß chronischer Minderdurchblutung
umschriebener Körperabschnitte auf die Blutbildung.

Virchows Arch. 333: 343 - 355 (1960)

KRUPSKY, A. und ALMASY, F.:

Blutphysiologische Studien im Hochgebirge.

Helv. med. Acta 4: 94 - 128 (1937)

LOPES DE FARJA, J.:

Medionekrose der großen und mittelgroßen Arterien
nach orthostatischem Kollaps des Kaninchens.

Beitr. Path. Anat. 115: 373 - 404 (1955)

LUFT, U.:

Das morphologische Bild hypoxämischer Organveränderungen.

Luftfahrtmed. 2: 231 - 238 (1938)

LUFT, U.:

Die Höhenanpassung.

Ergebn. Physiol. 44: 256 - 314 (1941)

MARX, H.H.:

Anpassungsvorgänge bei chronischem Sauerstoffmangel.

Habil.-Schr. (Marburg a.d. Lahn 1959)
(Ausführliche Literatur!)

MATHEWS, B.:

Limiting factors at high altitude.

Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B 143: 1 - 4 (1955)

OPITZ, E.: und SCHNEIDER, M.:

Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns
und über den Mechanismus von Mangelwirkungen.

Ergebn. Physiol. 46: 126 - 260 (1950)

PFISTERER, R.:

Die Dhaulagiri-Expedition des Akademischen Alpenclubs Zürich.

Schweiz. med. Wschr. 84: 716 - 723 (1954)

PICHOTKA, J.:

Der Gesamtorganismus im Sauerstoffmangel;

in Hb. d. Allgem. Path. IV/2, pp. 497 - 586;
(Springer Berlin 1957)

RATTO, O.; BRISCOE, W.; MORTON, J.W. and COMROE, J.H.:

Anoxia secondary to polycythemia and polycythemia secondary
to anoxia.

Amer. J. Med. 19: 985 - 965 (1955)

REYNAFARJE, C. and LONZANO, R.:

Mechanisms of natural acclimatization.

School of aviation med., USAF, Rep. 55 - 59 (1956)

REYNAFARJE, G.; LONZANO, R. and VALDIVIESO, J.:

The polycythemia of high altitudes:
Iron metabolism and related aspects.

Blood 14: 433 - 455 (1959)

RUTISHAUSER, E.:

Kreislaufstörungen im Knochensystem.

Verh. dtsh. Ges. Path. 47: 91 - 112 (1963)

SAATHOFF, J.:

Über die Latenzzeit des Reticulocytenanstiegs
bei Sauerstoffmangel.

Virchows Arch. 319: 107 - 115 (1950)

SAATHOFF, J.:

Medulläre und extramedulläre Blutbildung bei Sauerstoffmangel.

Virchows Arch. 319: 116 - 125 (1950)

SAATHOFF, J.:

Veränderungen am hämatopoetischen System bei Sauerstoffmangel.
Med. Klin. 45: 183 (1950)

SAATHOFF, J.:

Über das Verhalten der Milzpulpa bei Sauerstoffmangel.
Z. Zellforsch. 35: 370 - 381 (1951)

SCHLAGETTER, K. und ZIMMERMANN, H.:

Experimentelle Untersuchungen über Blut- und Knochenmarks-
veränderungen nach vorübergehender Ischämie der unteren
Körperhälfte.

Beitr. Path. Anat. 116: 575 - 593 (1956)

TALBOTT, H.:

Studies on high altitudes.

II. Morphology and oxygen combining capacity of blood.

Folia haemat., Lpz. 55: 23 - 36 (1936)

TYLER, D.B. and BALDWIN, F.M.:

Development of anemias in rats after exposure
to low oxygen tensions.

Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 31: 482 - 513 (1943)

WEICKER, H.:

Das quantitative Gleichgewicht der Erythropoese.

Klin. Wschr. 31: 637 - 644 (1953)

WINTERHALTER, K.:

Der Einfluß der peroralen Eisenmedikation auf die
Blutbildung in großen Höhen, untersucht anlässlich
der schweizerischen Dhaulagiri-Expedition 1958.

Schweiz. med. Wschr. 90: 1221 - 1223 (1960)

ZIMMERMANN, H.:

Über eine symptomatische Osteomyelosklerose der unteren
Extremität als Folge einer relativen Durchblutungsinsuffizienz
bei Endangitis obliterans.

Verh. dtsch. Ges. Path. 39: 376 - 388 (1956)

Lebenslauf

Am 29. Juli 1939 wurde ich als Sohn des Gewerbeoberlehrers Erich Buzello und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Hammen, in Völklingen/Saar geboren. Dort besuchte ich von 1945 bis 1949 die Volksschule und von 1949 bis 1958 das Realgymnasium. Nach dem Abitur im März 1958 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, wo ich am 12. März 1959 das Vorphysikum und am 23. Juli 1961 das Physikum bestand. Meine klinischen Studien betrieb ich anschließend an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main und legte dort im Herbst 1963 die Ärztliche Prüfung ab. Von Januar bis März 1964 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Ketteler-Krankenhauses Offenbach. Seit April 1964 bin ich Medizinalassistent am Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt am Main.

Frankfurt am Main den 10. September 1964

Walter Buzello

Walter Buzello

Herrn Professor Dr. med. W. Rotter danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
ebenso wie Herrn Oberarzt Dr. med. K. Hübner
für seine hilfreiche Unterstützung.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Ammon	Physiologische Chemie
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. phil. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. J. Besson, docteur ès sciences	Anorganische Chemie
Priv.-Doz. Dr. med. H.K. Brehm	Frauenheilkunde
Prof. Dr. phil. B. Eistert	Organische Chemie
Prof. Dr. med. H. Ferner	Histologie und Embryologie
Prof. Dr. phil. C. v. Fragstein	Experimentalphysik
Prof. Dr. med. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. med. R. Frowein	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. med. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. med. J. Gerchow	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. med. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. med. R. Heinecker	Innere Medizin
Prof. Dr. med. R. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. med. L. Heller	Frauenheilkunde
Prof. Dr. med. F. Herrmann	Dermatologie
Prof. Dr. med. K. Herzberg	Hygiene
Priv.-Doz. Dr. med. H.H. Hirsch	Chirurgie
Prof. Dr. med. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. med. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. med. O. Käser	Frauenheilkunde
Prof. Dr. phil. G. Koller	Zoologie
Prof. Dr. med. C. Kulenkampff	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. med. H. Lapp	Pathologie
Prof. Dr. med. G. Leonhardi	Dermatologie
Prof. Dr. med. W.A. Lieb	Augenheilkunde
Prof. Dr. med. K. Luff	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. med. R. Mittermaier	HNO - Heilkunde
Prof. Dr. med. J.E. Otto	Augenheilkunde
Prof. Dr. med. E.F. Pfeiffer	Innere Medizin
Prof. Dr. med. dent. v. Reckow	Zahnheilkunde
Prof. Dr. med. E. Rolshoven	Anatomie
Prof. Dr. med. G. Rossberg	HNO - Heilkunde
Prof. Dr. med. W. Rotter	Pathologie

Prof. Dr. med. B. de Rudder	Kinderheilkunde
Prof. Dr. med. G. Rudolph	Physiologie
Priv.-Doz. Dr. med. K. Schöffling	Innere Medizin
Prof. Dr. med. A. Schwenzer	Frauenheilkunde
Prof. Dr. med. R. Stämpfli	Physiologie
Prof. Dr. med. F. Strnad	Röntgenologie
Prof. Dr. med. R. Thiel	Augenheilkunde
Prof. Dr. med. E. Ungeheuer	Chirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. W. Weber	Chirurgie
Prof. Dr. med. K. Weisse	Kinderheilkunde
Priv.-Doz. Dr. med. G. Werth	Physiologische Chemie
Prof. Dr. phil.H.D. Wulff	Botanik
Prof. Dr. med. H. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. med. J. Zutt	Neurologie und Psychiatrie

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel " Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß schwerer, durch Unterdruck erzeugter Hypoxie auf die Blutbildung" im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. med. W. Rotter) unter Leitung von Herrn Professor Dr. W. Rotter mit Unterstützung durch Herrn Oberarzt Dr. med. K. Hübner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht , noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wird in folgendem Publikationsorgan:

Frankfurter Zeitschrift für Pathologie veröffentlicht.

Frankfurt am Main den 10. September 1964

Walter Buzello

Walter Buzello

